

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЕМОКЛОТ 500 IU/10 ml прах и разтворител за инфузионен разтвор + набор за приложение

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Човешки коагулационен фактор VIII, лиофилизиран

ЕМОКЛОТ се предлага като прах и разтворител за инфузионен разтвор, съдържащи

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ 11-5837, 17.09.09
6/09.09.2009

	ЕМОКЛОТ 500 IU	ЕМОКЛОТ 1000 IU
Човешки плазмен коагулационен фактор VIII	500 IU/флакон	1000 IU/ флакон
Човешки плазмен коагулационен фактор VIII, разтворен с вода за инжекции	50 IU/ml (500 IU/10 ml)	100 IU/ml (1000 IU/10 ml)
Обем на разтворителя	10 ml	10 ml

Активността (IU) се определя с хромогенен метод по Европейска фармакопея. Специфичната активност на ЕМОКЛОТ е приблизително 80 IU/mg белтък.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инфузионен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII).

Лечение на придобит дефицит на фактор VIII.

Лечение на пациенти с хемофилия с антитела срещу фактор VIII (инхибитори: вж. също т.4.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато под контрола на лекар с опит в лечението на хемофилия.

Дозировка

Дозировката и продължителността на субституиращата терапия зависят от тежестта на дефицита на фактор VII, локализацията и тежестта на кръвоизлива и клиничното състояние на пациента. Количеството единици фактор VIII, които трябва да бъдат приложени се изразява в международни единици (IU), които се определят спрямо настоящия международен стандарт на СЗО за продукти съдържащи фактор VIII. Активността на фактор VIII в плазмата се изразява в или проценти (спрямо нормална плазма) или в Международни единици (IU) (спрямо Международен стандарт за фактор VIII в плазмата).

Една международна единица от активността на фактор VIII е еквивалентна на количеството фактор VIII в един ml нормална плазма. Изчисляването на необходимата доза фактор VIII се базира на емпирично установения факт, че 1 IU фактор VIII за килограм телесна маса повишава активността на фактор VIII в плазмата с 1,5 до 2%.

Необходимата доза се определя по следната формула:



Необходими единици = телесно тегло (kg) x желаното повишаване на фактор VIII (%) x 0,5

Количеството, което следва да бъде приложено и честотата на прилагане трябва да се определят в зависимост от клиничната ефикасност във всеки отделен случай.

При различните видове кръвоизливи активността на фактор VIII не трябва да е под посочената по-долу активност в плазмата (в % от нормата) за дадения период. Като ориентир по отношение на дозирането при различните кръвоизливи и оперативни интервенции може да се използва следната таблица:

Вид на кръвоизлива /тип на хирургичната процедура	Прицелно ниво на фактор VIII (%)	Честота на приложение (часове) / продължителност на терапията (дни)
Кръвоизлив		
Ранна хемартроза, мускулен кръвоизлив или кървене в устата	20 – 40	Да се повтаря на всеки 12 до 24 часа. Поне 1 денонощие, до спиране на кръвоизлива, определено чрез намаляване на болката или заздравяване
По-тежки кръвоизливи, мускулен кръвоизлив или хематом	30 – 60	Инфузията да се повтаря на всеки 12 – 24 часа в продължение на 3-4 дни или повече, до изчезване на болковия синдром и ограничението на движенията.
Живото-застрашаващи кръвоизливи	60 – 100	Инфузията да се повтаря на всеки 8 до 24 часа до стабилизиране на състоянието
Хирургия		
<i>Малка</i> Включително екстракция на зъби	30 – 60	На всеки 24 часа, поне 1 ден до заздравяване на раната
<i>Голяма</i>	80 – 100 (пре- и пост-оперативно)	Инфузията да се повтаря на всеки 8 до 24 часа до адекватно заздравяване на раната; след това терапията трябва да продължи най-малко 7 допълнителни дни, като активността на фактор VIII се поддържа между 30 и 60%.

В хода на лечението, с оглед ориентиране за прилаганата доза и честотата на приложение, се препоръчва определяне на нивото на фактор VIII. В случай на голяма хирургична интервенция е задължително прецизно мониториране на заместителната терапия чрез анализ на коагулационния статус на пациента (плазмено ниво на активността на фактор VIII). Отделните пациенти могат да имат различна степен на отговор на фактор VIII, постигат различни нива на *in vitro* възстановяване и показват различен полу-живот.

За дългосрочна профилактика на кръвоизливите при пациенти с тежка форма на хемофилия А обичайните дози са 20 до 40 IU фактор VIII за килограм телесно тегло на интервали от 2 до 3 дни. При някои случаи и особено при по-млади пациенти може да са необходими по-високи дози или по-кратки интервали на приложение.

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за развитие на инхибитори на фактор VIII. Ако не се достигнат очакваните нива на активност в плазмата или кръвоизливът не може да бъде овладян с подходящата доза, трябва да се изследва наличието на инхибиторни антитела срещу фактор VIII. Терапията с фактор VIII може да не е ефективна и да наложи обмисляне на други терапевтични мерки при пациенти с висок титър на антитела. Лечението на такива пациенти трябва да се води от лекари с опит в лечението на пациенти с хемофилия. Вижте Съديو Т. А. ДАРМА * БЪЛГАРИЯ *

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Както и при останалите продукти, съдържащи протеини за интравенозно приложение е възможно развитието на алергични реакции.

Този продукт съдържа следи от други протеини от човешки произход, различни от фактор VIII. Пациентите трябва да бъдат предупреждени за ранните прояви на реакциите на свръхчувствителност, включващи копривна треска, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, хрипове, хипотония и анафилаксия. При поява на тези симптоми трябва незабавно да спрат употребата на продукта и да се обалят на лекуващия ги лекар.

В случай на шок да се следват настоящите стандарти и препоръки за лечение на шокови състояния.

Когато се прилагат лекарствени продукти, получени от човешка кръв или плазма не може напълно да се изключи риска от предаване на причинители на инфекциозни заболявания. Това е валидно и за патогени от неизвестно естество.

Рискът от трансмисивни инфекции все пак се редуцира чрез:

- Подбор на дарители чрез снемане на анамнеза и скрининг на всяко отделно даряване и сборна плазма за HbsAg и антитела срещу HIV и HCV;
- Изследване на сборната плазма за геномен материал на HCV;
- Производствени процеси, които включват вирус-инактивиращи етапи. Валидирани са два етапа от производствения процес: фаза на химична инактивация посредством обработване със смес от разтворител и детергент (по патент на Ню-Йоркския кръвен център), и друга фаза на физично инактивиране чрез нагряване на лиофилизирания продукт със суха топлина до 100°C за 30 минути. Ефективността на инактивирането е доказана за HIV и HAV, както и за BVDV и PRV, които се използват като моделни вируси за HCV HBV.

Рискът от предаване на Parvovirus B19 не може да бъде изключен.

Препоръчително е всички пациенти, които се лекуват с продукти, съдържащи плазмен коагулационен фактор VIII да получат подходящи ваксини (срещу хепатит А и В).

Инфекцията с Parvovirus B19 може да бъде опасна по време на бременност (фетална инфекция) и за пациенти с имунен дефицит или стимулирана хемопоеза (напр. хемолитична анемия).

Образуването на неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор VIII е известно усложнение на лечението на пациенти с хемофилия А. Тези инхибитори обикновено са антитела от клас IgG, насочени са срещу прокоагулантната активност на фактор VIII и се определят количествено в Bethesda единици (BU) в 1 ml плазма чрез модифициран метод. Рискът от развитие на инхибитори корелира с експозицията на фактор VIII, като е най-висок през първите 20 експозиционни дни. След 100 експозиционни дни инхибитори се появяват рядко. Пациентите, лекувани с човешки коагулационен фактор VIII трябва да бъдат внимателно наблюдавани за появата на инхибитори посредством клинично наблюдение и лабораторни изследвания. Вижте освен това и 4.8 "Нежелани лекарствени реакции".

В интерес на пациентите се препоръчва, винаги когато е възможно, при приложението на ЕМОКЛОТ да се записва името и партидният номер на прилагания продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма известни взаимодействия между човешки плазмен коагулационен фактор VIII и други лекарствени продукти.

4.6 Бременност и кърмене



Не са провеждани проучвания със животни по отношение на репродуктивна токсичност. Базирайки се на изключително ниската честота на поява на хемофилия при жени, липсва опит по отношение употребата на фактор VIII по време на бременност и кърмене. Затова фактор VIII трябва да се използва по време на бременност и кърмене само при наличие на категорични показания.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Липсват данни, че човешкият плазмен коагулационен фактор VIII може да повлияе способността за шофиране и работа с машини. |

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нечесто са били наблюдавани алергични или реакции на свръхчувствителност (които може да включват ангиоедем, парене и болка на мястото на приложение, студени тръпки, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, копривна треска, хипотония, сънливост, гадене, безпокойство, тахикардия, стягане в гърдите, изтръпване, повръщане и хрипове) и в някои случаи могат да прогресират до тежка анафилаксия (включваща шок).

В редки случаи е било наблюдавано втрисане.

Пациентите с хемофилия А могат да развият неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор VIII. Наличието на тези инхибитори се проявява с непълен клиничен отговор. В подобни случаи се препоръчва консултация с център, специализиран в лечението на хемофилия.

За информация относно вирусната безопасност вижте т.4.4.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране с концентрат на човешки плазмен коагулационен фактор VIII.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

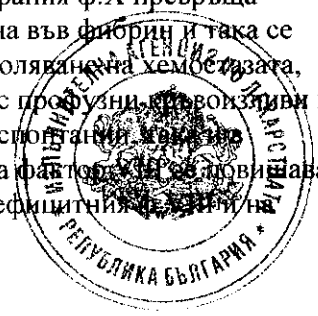
5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихеморагици: кръвен коагулационен фактор VIII.
АТС код: B02BD02

Комплексът фактор VIII/фактор на von Willebrand се състои от две молекули (FVIII и vWF) с различни физиологични функции.

Когато се прилага на пациенти с хемофилия, фактор VIII се свързва с молекулата на фактора на von Willebrand в кръвта на пациентите.

Активираният фактор VIII действа като ко-фактор за активирания фактор IX, като по този начин ускорява превръщането на фактор X в активирания ф. X. Активирания ф. X превръща протромбина в тромбин. След това тромбинът превръща фибриногена във фибрин и така се оформя съсирека. Хемофилия А е полово-свързано наследствено заболяване на хемостазата, дължащо се на ниски нива на фактор VIII:C и се проявява клинично с профузни кръвоизливи в ставите, мускулите или вътрешните органи, които могат да са както спонтанни, така и резултат на травма или хирургична интервенция. Плазмените нива на фактор VIII:C се повишават чрез заместителна терапия, която позволява временна корекция на дефицитния фактор на коагулационните нарушения.



Като допълнение към неговата роля на протектор на ф. VIII, факторът на von Willebrand участва в адхезията на тромбоцитите към увредения участък на съдовата стена и играе роля в тромбоцитната агрегация.

5.2 Фармакокинетични свойства

Приблизително две трети от фактор VIII след парентерално приложение на продукта остава в циркулацията.

Нивото на активност на фактор VIII в плазмата трябва да бъде между 80-120% от предвидената плазмена активност.

Плазмената активност на фактор VIII намалява чрез двуфазно експоненциално разграждане. В началната фаза настъпва разпределение между вътресъдовото пространство и другите телесни течности с полуживот на елиминиране от плазмата от 3-6 часа.

В последващата по-бавна фаза (която вероятно отразява усвояването на фактор VIII) плазмения полуживот варира между 8 и 20 часа, средно 12 часа. Оказва се, че тя отговаря на естествения биологичен плазмен полуживот. Възстановяване на активността на фактор VIII *in vivo* е $104,7\% \pm 18,4\%$.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Човешкият плазмен коагуляционен фактор VIII в концентрата е нормална съставка на човешката плазма и притежава свойствата и характеристиките на ендогенния фактор VIII.

Проведените тестове за токсичност на еднократна доза не са статистически значими, тъй като по-високите дози водят до претоварване.

Изпитвания за токсичност при многократни дози при животни нямат практическо приложение поради образуването на антитела към хетероложни протеини. Дори дози, няколко пъти по-високи от препоръчаните на килограм тегло при хора не са довели до проява на токсичен ефект при животни.

Тъй като няма натрупани клинични данни за канцерогенен или мутагенен ефект на човешкия плазмен коагуляционен фактор VIII, експерименталните проучвания при хетероложни видове не се считат за дължителни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Триосновен натриев цитрат

Натриев хлорид

Глицин

Калциев хлорид

Разтворител:

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

ЕМОКЛОТ не трябва да се смесва с други лекарствени продукти. Трябва да се използват само определените за целта набори за приложение, тъй като лечението може да се провали поради адсорбцията на човешкия плазмен коагуляционен фактор VIII към вътрешната повърхност на някои медицински изделия.

6.3 Срок на годност

3 години.

След разтваряне продуктът трябва да се използва веднага.

6.4 Специални условия на съхранение



Да се съхранява при 2-8°C, в оригинална опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

ЕМОКЛОТ 500 IU

Кутия, съдържаща стъклен флакон от неутрално прозрачно стъкло със запушалка от еластомер и прах с 500 IU фактор VIII; един флакон 10 ml с разтворител; стерилен непирогенен набор за разтваряне и приложение (спринцовка за приложение перфорираща двувърха игла, игла тип Butterfly, филтърна игла и медицински пластир).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне <и работа>

Разтваряне на праха::

1. Затоплете разтворителя във водна баня до температура не по-висока от 37°C.
2. Отстранете защитното капаче от флаконите с праха и разтворителя
3. Почистете повърхността на запушалките с алкохол;
4. Поставете двувърхата игла във флакона с разтворителя, от вълнообразната страна;
5. Отстранете защитното капаче на иглата от другата страна; внимавайте да не докоснете другия край на иглата;
6. Обърнете флакона с разтворител обратно и прободете с другия край на иглата капачката на флакона с плах; по време на перфорирането горе-разположената игла ще влезе в контакт с течността, но не и с въздуха; образуването на пяна се избягва като разтворителят се спуска бавно по стените на флакона.
7. Разклатете внимателно до пълното разтваряне;
8. Отстранете флакона с разтворителя заедно с двувърхата игла;
9. Поставете филтърната игла на спринцовката и изтеглете разтворения концентрат;
10. Заместете филтърната игла с иглата тип Butterfly и инжектирайте бавно интравензно.

Времето на разтваряне е по-малко от 3 минути.

Разтворът трябва да бъде бистър или леко опалесцентен.

Продуктът след разтваряне може да има малки частици.

Преди приложение разтвореният продукт трябва да бъде инспектиран визуално. Не използвайте разтвори които са мътни или имат утайка.

Разтвореният продукт преди приложение трябва да бъде огледан за видими частици и промяна на цвета.

Да се използва незабавно след разтваряне.

Съдържанието на флакона трябва да се използва еднократно.

Не използвайте продукта след изтичане срока на годност, отбелязан върху етикета.

Всяко неизползвано количество или отпадъчен материал трябва да се изхвърлят съобразно местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Kedrion S.p.A. Loc. Ai Conti, 55100 Castelvecchio Pascoli, Barga (Lucca), Италия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

200400434

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

07.10.2004 г.



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

октомври 2008 г.